

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP05/001932

International filing date: 09 February 2005 (09.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-032420  
Filing date: 09 February 2004 (09.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

28.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日                    2004年 2月 9日  
Date of Application:

出願番号                    特願 2004-032420  
Application Number:

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

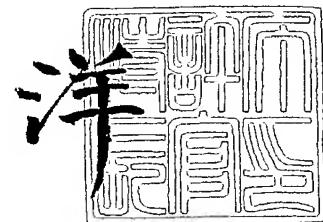
J P 2004-032420

出願人                    三菱ウェルファーマ株式会社  
Applicant(s):

2005年 4月 7日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



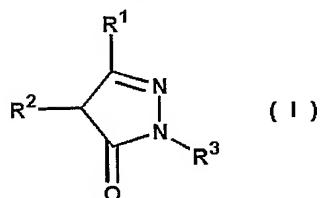
【書類名】 特許願  
【整理番号】 HM03031  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/4152  
【発明者】  
  【住所又は居所】 千葉県市川市国府台一丁目 10番 2号  
  【氏名】 吉野 英  
【発明者】  
  【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2番 6号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内  
  【氏名】 米岡 孝友  
【特許出願人】  
  【識別番号】 000006725  
  【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社  
【代理人】  
  【識別番号】 100082511  
  【氏名又は名称】 高柳 昌生  
【手数料の表示】  
  【予納台帳番号】 013114  
  【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
  【物件名】 特許請求の範囲 1  
  【物件名】 明細書 1  
  【物件名】 図面 1  
  【物件名】 要約書 1  
  【包括委任状番号】 0114651

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

下記一般式(I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基若しくは総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は水素原子、アリールオキシ基、アリールチオ基、炭素数1～5のアルキル基若しくは炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表すか、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共同して炭素数3～5のアルキレン基を表す。R<sup>3</sup>は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基若しくはフェニル基、又は炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数1～3のアルキルチオ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基よりなる群から選ばれた置換基を有するフェニル基を表す。)

で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分とする筋萎縮性側索硬化症における呼吸機能低下の抑制剤。

【請求項2】

一般式(I)で表されるピラゾロン誘導体が、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンであることを特徴とする請求項1記載の筋萎縮性側索硬化症における呼吸機能低下の抑制剤。

【請求項3】

3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンの1日あたりの投与量が30mg以上であることを特徴とする請求項2記載の筋萎縮性側索硬化症における呼吸機能低下の抑制剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】呼吸機能低下抑制剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、筋萎縮性側索硬化症（以下、ALSと記す事もある。）における呼吸機能低下の抑制剤として有用な医薬に関するものである。

【背景技術】

【0002】

運動ニューロン疾患の一つであるALSは、手の脱力、手指の運動障害及び上肢の線維束攣縮などの初期症状から、筋萎縮・筋力低下、球麻痺や筋肉の線維束攣縮を経由し、呼吸不全に至る難病である。ALSは、発症部位により上肢型、球型、下肢型及び混合型に分けられ、いずれの型でも症状の進行とともに全身の筋群が侵される。

【0003】

ALSの病因はまだ十分に解明されていないが、主な病因として、（1）自己免疫説（Caチャンネルに対する自己抗体の出現）、（2）興奮性アミノ酸過剰・中毒説（細胞外グルタミン酸の増加とグルタミン酸の運搬障害）、（3）酸化的ストレス障害説（Cu/Zn superoxide dismutase (SOD) 遺伝子異常とフリーラジカルによる神経細胞障害）、（4）細胞骨格障害説（運動神経細胞へのneurofilamentの蓄積や封入体の出現）、（5）神経栄養因子の欠損などが仮説として提唱されている。

【0004】

現在、ALSの病勢進展の抑制に効果がある医薬品としては、グルタミン酸作動性神経におけるグルタミン酸伝達を抑制するリルゾール（riluzole）が承認されているにすぎない。しかしながら、リルゾールについては、有効性が確認できないという報告もあり、評価が一定していない。

【0005】

また、脂質過酸化を抑制するフリーラジカルスカベンジャーとして知られている3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンが、運動ニューロン疾患のモデル動物であるWobblerマウスを用いた試験において、前肢筋拘縮の進行及び筋力の低下を遅延させること、及び上腕二頭筋の重量、筋肉線維の平均直径及び運動ニューロンの数を増加させることが報告されている（特許文献1）。

【0006】

上述したとおり、ALSは最終的には呼吸不全に至る深刻な疾患であるが、この呼吸機能の低下に有効な医薬についてはこれまで報告されていない。例えば、ALSの治療に用いられ得る薬物として検討が進められているBDNF（非特許文献1）、RhIGF-1（非特許文献2）、ギャバペンチン（非特許文献3、4）およびN-アセチルシステイン（非特許文献5）については、呼吸機能の低下を抑制できないことが知られている。また、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンがALS患者の呼吸機能低下を抑制する効果を有することは報告されていない。

【特許文献1】国際公開第02/34264号パンフレット

【非特許文献1】The BDNF Study Group(PhaseIII), Neurology., 52, 1427(1999)

【非特許文献2】Lai EC, et.al., Neurology., 49, 1621(1997)

【非特許文献3】Miller RG, et.al., Neurology., 47, 1383(1996)

【非特許文献4】Miller RG, et.al., Neurology., 56, 843(2001)

【非特許文献5】Louwerse ES, et.al., Arch Neurol., 52, 559(1995)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、ALS患者の呼吸機能低下を抑制する医薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

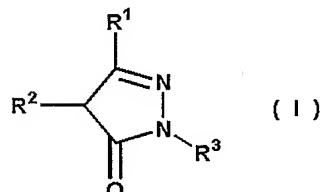
本発明者は上記課題を解決すべく銳意努力した結果、フリーラジカルスカベンジャー効果を有するピラゾロン誘導体がALS患者の呼吸機能低下を抑制し、呼吸機能を維持させることができるを見出しことを完成するに至った。

## 【0009】

すなわち、本発明の要旨は、下記一般式(I)

## 【0010】

## 【化1】



## 【0011】

(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基若しくは総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は水素原子、アリールオキシ基、アリールチオ基、炭素数1～5のアルキル基若しくは炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表すか、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共同して炭素数3～5のアルキレン基を表す。R<sup>3</sup>は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基若しくはフェニル基、又は炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数1～3のアルキルチオ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基よりなる群から選ばれた置換基を有するフェニル基を表す。)

で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物、を有効成分とする筋萎縮性側索硬化症における呼吸機能低下の抑制剤、にある。

## 【発明の効果】

## 【0012】

本発明に係る呼吸機能低下抑制剤は、従来の薬物療法ではなし得なかったALS患者の呼吸機能低下を抑制することができる極めて優れた医薬である。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0013】

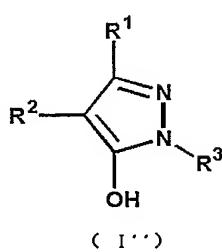
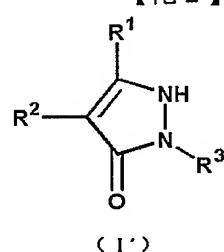
本発明で用いる一般式(I)で表されるピラゾロン誘導体は公知の化合物であり、例えば、特公平5-35128号公報に記載されている方法により製造することができる。また、このピラゾロン誘導体の塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物は、常法により製造すればよい。

## 【0014】

なお、ピラゾロン誘導体には互変異性体（下記一般式(I')及び(I'')）が存在するが、本発明に係る医薬の有効成分には、これらが含まれることはいうまでもない。

## 【0015】

## 【化2】



## 【0016】

一般式(I)において、R<sup>1</sup>のアリール基としては、メチル基、ブチル基、メトキシ基、ブトキシ基、塩素原子及び水酸基よりなる群から選ばれた置換基を有していてもよいフェニル基等が挙げられる。

## 【0017】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の炭素数1～5のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、及びペンチル基等が挙げられる。

## 【0018】

R<sup>1</sup>の総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、及びメトキシカルボニルブチル基等が挙げられる。

## 【0019】

R<sup>2</sup>のアリールオキシ基としては、フェノキシ基、p-メチルフェノキシ基、p-メトキシフェノキシ基、p-クロロフェノキシ基、及びp-ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールチオ基としては、フェニルチオ基、p-メチルフェニルチオ基、p-メトキシフェニルチオ基、p-クロロフェニルチオ基、及びp-ヒドロキシフェニルチオ基等が挙げられる。

## 【0020】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の炭素数3～5のアルキレン基としては、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルトリメチレン基、ジメチルトリメチレン基、及びメチルテトラメチレン基等が挙げられる。

## 【0021】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の炭素数1～3のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。R<sup>3</sup>の定義における炭素数5～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

## 【0022】

R<sup>3</sup>のフェニル基の置換基における炭素数1～5のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数1～3のアルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられ、炭素数1～4のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。なお、フェニル基上の置換基はそれぞれ異なっていてもよく、その数としては1～3が好ましい。

## 【0023】

本発明で用いることができる一般式(I)で表されるピラゾロン誘導体としては、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

## 【0024】

3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、

1 - (4-エチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-1- (4-プロピルフェニル) - 2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-ブチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (2-メトキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (3-メトキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-メトキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-エトキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-1- (4-プロポキシフェニル) - 2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-ブトキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (2-クロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (3-クロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-クロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-ブロモフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-フルオロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (3-メチルチオフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-メチルチオフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 4 - (3-メチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル) 安息香酸、  
 1 - (4-エトキシカルボニルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-ニトロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-エチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-フェニル-3-プロピル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1, 3-ジフェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-フェニル-1- (p-トリル) - 2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-メトキシフェニル) - 3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-クロロフェニル) - 3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3, 4-ジメチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 4-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 4 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-4-フェノキシ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-4-フェニルチオ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 2, 3 a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-フェニルインダゾール-3-オン、  
 3 - (エトキシカルボニルメチル) - 1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1, 3-ジメチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-エチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-ブチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (2-ヒドロキエチル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-シクロヘキシル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-ベンジル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - ( $\alpha$ -ナフチル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 3-メチル-1- (4-メチルフェニル) - 2-ピラゾリン-5-オン、  
 1 - (4-ブチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、

1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-ブロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-アミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-メチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-エチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-ブチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(アセトアミドフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
 1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン。

**【0025】**

これらのうち、本発明で用いるピラゾロン誘導体としては、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンが好ましい。一般式(I)で表されるピラゾロン誘導体の生理的に許容される塩は任意であり、酸付加塩及び塩基付加塩のいずれでもよい。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩及びリン酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩及びパラトルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；酢酸塩、シェウ酸塩、クエン酸塩、リノゴ酸塩及びフマル酸塩等のカルボン酸塩などが挙げられる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩及びカリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；エタノールアミン及び2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールなどの有機アミン塩などが挙げられる。

**【0026】**

本発明に係る呼吸機能低下抑制剤の投与形態は任意である。例えば、有効成分である一般式(I)で表されるピラゾロン誘導体、その生理的に許容される塩又はそれらの水和物若しくは溶媒和物に、薬理学的及び製剤学的に許容される添加物を加えて調製される当業者に周知な形態の製剤を、経口的、又は非経口的に投与する方法が挙げられる。

**【0027】**

薬理学的及び製剤学的に許容される添加物としては、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水又はハードファット等の基剤；注射用蒸留水、生理食塩水若しくはプロピレングリコール等の水性又は用時溶解型注射剤を調製することができる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、又はグリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤；色素；希釈剤；安定化剤；噴射剤及び粘着剤などが挙げられる。

**【0028】**

上記のうち、本発明に係る呼吸機能低下抑制剤に用いることができる一般式(I)で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含有する製剤としては、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-

オン（一般名「エダラボン」）を含有する「ラジカット注30mg」（商標：三菱ウェルファーマ株式会社製）が好ましい。

#### 【0029】

一般式（I）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物合の投与量は、患者の年齢や状態などの条件に応じて適宜選択すればよい。例えば、成人に対しては、通常、1日あたり、経口では5～5000mg、好ましくは20～1000mg程度を、注射又は点滴投与では5～1500mg、好ましくは10～500mg、さらに好ましくは20～150mg程度を投与する。

#### 【実施例】

##### 【0030】

以下に、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

##### 【0031】

###### （実施例1）

ALS患者4名に、「ラジカット注30mg」（エダラボン30mg含有）1アンプルを1日1回、1回に30分間をかけて静脈内投与することを14日間連日して行なった（第1期投与）。第1期終了後2週間の観察（休薬）期間を置いた後、同様の静脈内投与を10日間（土日祝日は未投与）行なった（第2期投与）。以後、第2期投与と同様の措置を4回繰り返した（第3～6期投与）。

第1期投与前と第6期投与終了時との%FVCの低下率は、平均9.3%であった。

%FVCの測定はChestac-11（チェスト株式会社）を使用して各患者毎に行なった。

##### 【0032】

###### （実施例2）

ALS患者12名に、「ラジカット注30mg」（エダラボン30mg含有）2アンプルを1日1回、1回に60分間をかけて静脈内投与することを14日間連日して行なった（第1期投与）。第1期終了後2週間の観察（休薬）期間を置いた後、同様の静脈内投与を10日間（土日祝日は未投与）行なった（第2期投与）。以後、第2期投与と同様の措置を4回繰り返した（第3～6期投与）。

##### 【0033】

第1期投与前と第6期投与終了時との%FVCの低下率は、平均4.5%であった。

##### 【0034】

%FVCの測定は実施例1と同様にして行なった。また、ALS患者について第1期投与前（投与開始前）、第6期投与終了時（投与終了時）の動脈血二酸化炭素分圧（PaCO<sub>2</sub>）を測定した。PaCO<sub>2</sub>の測定は、血液ガス分析装置（バイエルメディカル製バイエル850）を使用して各患者毎に行なった。第1期投与前と第6期投与終了後のPaCO<sub>2</sub>は、ほぼ同じ値を示した。

##### 【0035】

この間のPaCO<sub>2</sub>の変化を図1に示す。

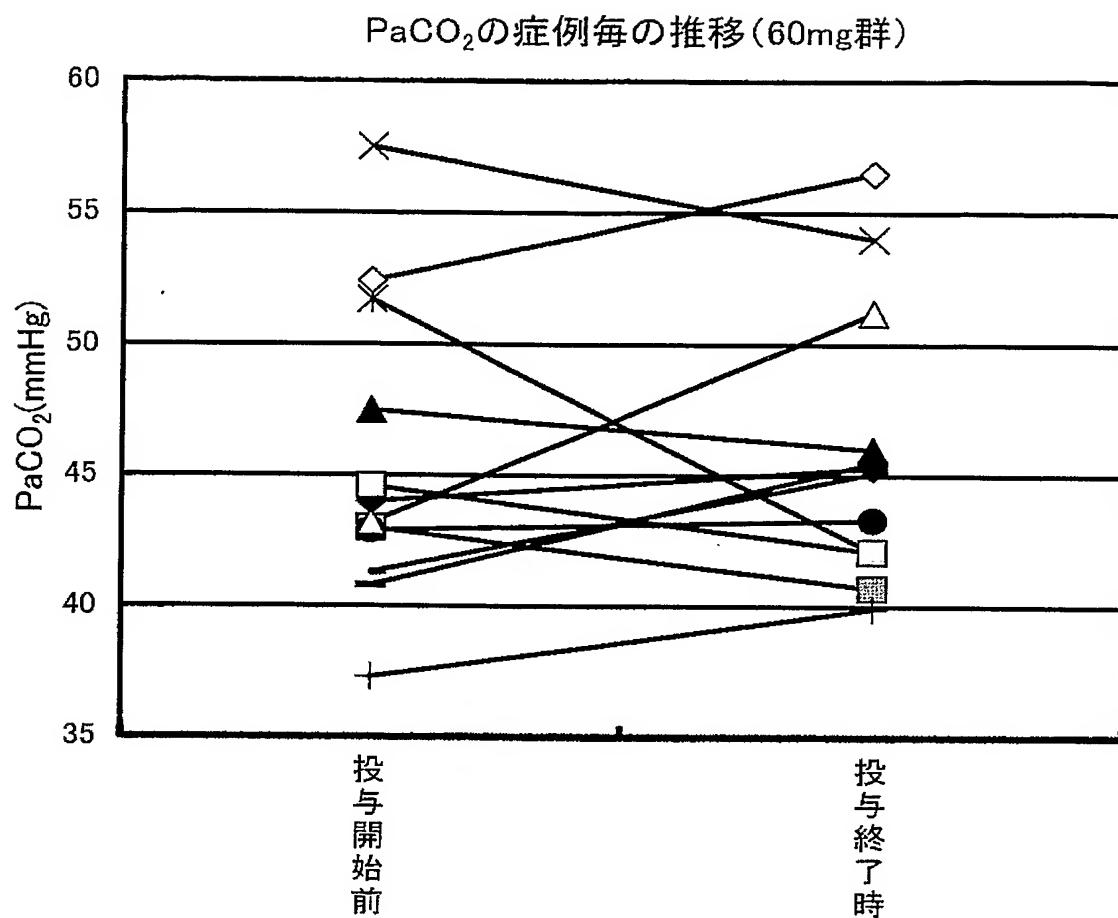
上記の結果から、「ラジカット注30mg」の投与により、ALS患者の%FVCの低下及びPaCO<sub>2</sub>上昇とともに顕著に抑制され、呼吸機能が維持されたことがわかる。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【0036】

【図1】実施例2の「ラジカット注30mg」1日2アンプル投与の第1期投与前～第6期投与終了時の動脈血二酸化炭素分圧（PaCO<sub>2</sub>）の変化を示す図である。

【書類名】図面  
【図1】



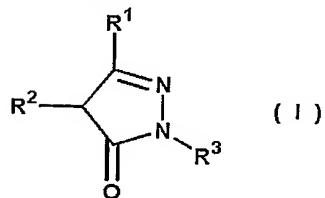
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 筋萎縮性側索硬化症患者の呼吸機能低下を抑制する医薬を提供する。

【解決手段】 下記一般式(Ⅰ)

【化1】



(式中の各記号は明細書記載のものと同義である。)

で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物、を含有する筋萎縮性側索硬化症における呼吸機能低下の抑制剤。

**認定・付加情報**

特許出願の番号	特願2004-032420
受付番号	50400210149
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 2月10日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成16年 2月 9日

特願 2004-032420

## 出願人履歴情報

識別番号

[000006725]

1. 変更年月日

2001年10月 1日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

氏 名

三菱ウェルファーマ株式会社